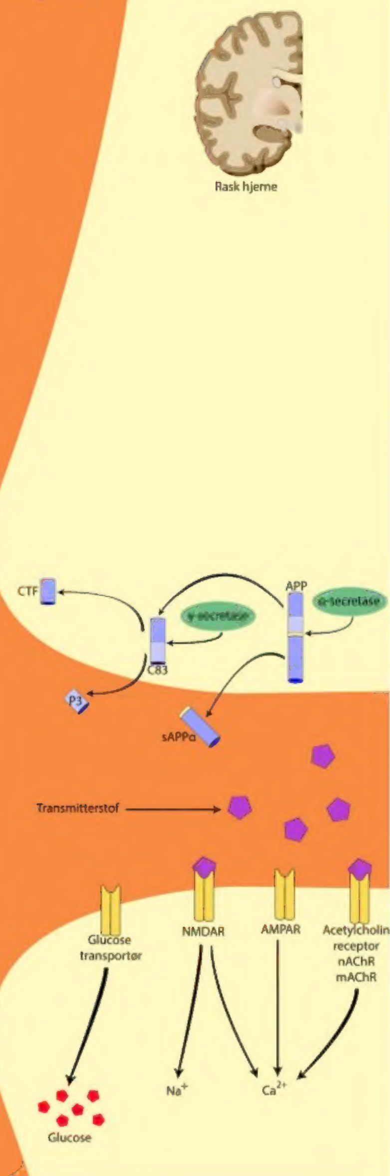
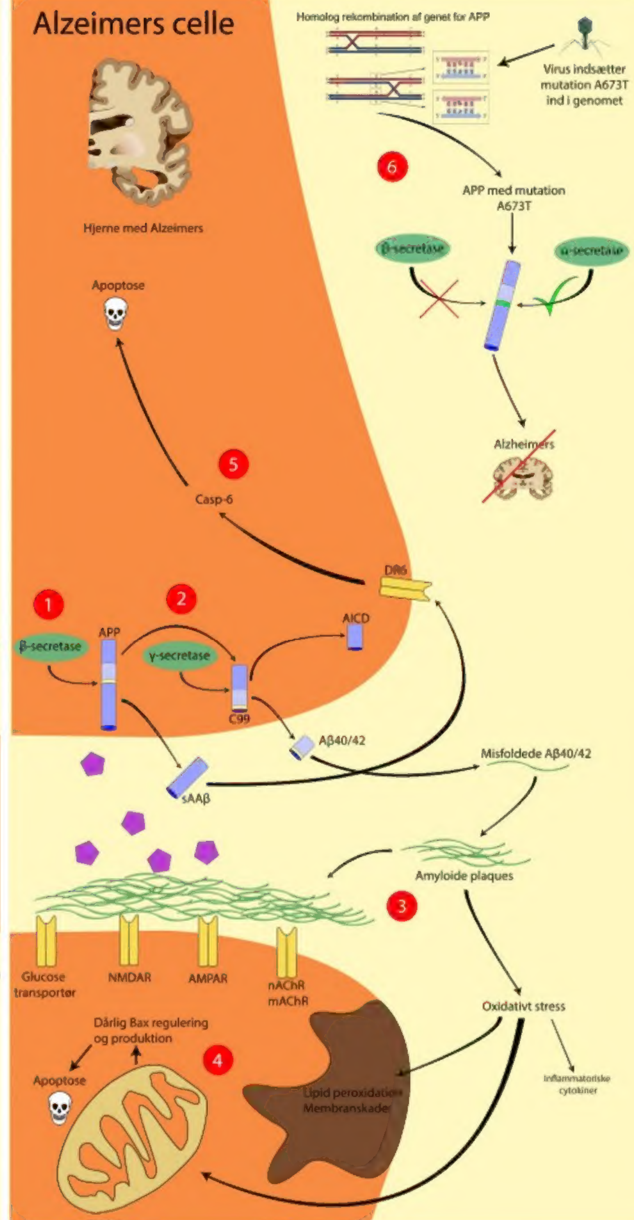
Figur 1









Alzheimers – Så du kan huske det!

Hvad er Alzheimers?

Alzheimers sygdom rammer hippocampus, entorhinal cortex og amygdala, hvor den medfører neuronal degeneration, se øverst figur 1. Degenerationen udtrykker sig i form af tab af basale hjernefunktioner som mindedannelse og opretholdelse af korttidshukommelse. [16]

En mulig mekanisme bag udvikling af Alzheimers involverer β-amyloid precursor protein (APP), og forekommer ved en gain-of-function mutation i én af to presenilin-gener. [18] I dette tilfælde kløves APP proteinet af β-secretase, jf. figur 1.1, hvilket resulterer i proteinfragmentet C99. γ-secretase kløver derefter C99 med det neurotoksiske proteinprodukt amyloid β-protein til følge, jf. figur 1.2. Amyloid β-protein med længden 40-42 basepar sammenklumpes til plaques, som blokerer ionkanaler og glucosetransportører samt forårsager oxidativt stress på den postsynaptiske neuron, se figur 1.3. Det oxidative stress påvirker mitokondrier i den postsynaptiske neuron, hvilket leder til dårlig Bax-regulering som videre fører til aktivering af caspaser. Det andet produkt af kløvningen, sAAβ, stimulerer caspasen Casp-6 via DR6-receptoren i den præsynaptiske neuron, se figur 1.5. Caspaser er apoptoseregulerende enzymer, så begge produkter af β-secretasens kløvning medfører apoptose i både den præsynaptiske og postsynaptiske neuron. [20] Denne destruktive mekanisme bag Alzheimers er kendt fra både mus og mand. [5] [6] [7] [8] [9]

Et muligt behandlingsmål er en gavnlig mutation i genet for APP, hvor en punkt mutation medfører ændring af en aminosyre i genet. Alanin bliver til treonin, og blandt andet polariteten af aminosyrernes sidekæder medfører at β-secretase ikke kan binde sig, hvorfor de neurotoksiske proteinfragmenter ikke dannes, jf. figur 1.6. Mutationen, som kaldes A673T, menes også, at kunne formindske grundlæggende aldersbetinget kognitivt tab og er altså en optimering af vildtypen. [4]

Elektrofysologiske målemetoder til monitering af Alzheimers

Neuronal aktivitet kan måles på forskellige måder (se tabel), og disse metoder kan rangeres i forhold til deres throughput. Af de mange metoder (voltage clamp, patch clamp, fMRI-scanning, PET-scanning, MEG-scanning, EEG-scanning) er EEG-scanning valgt til forsøget. [12] Metoden har et højt throughput og giver et overordnet billede af hjerneaktiviteten. EEG-scanningen måler neuronaktivitet ved analyse af deres producerede elektriske aktivitet, altså ændringen af spænding over membranen som følge af stimulans. Reduceret aktivitet i hjernen tyder på neuronal degeneration, hvilket kendetegner Alzheimers sygdom. Ved brug af EEG-scanninger er det muligt at eftertjekke om hvorvidt en behandling mod sygdommen fungerer. En succesfuld behandling kræver, at den Alzheimers-påvirkede organisme ikke mister neuronal aktivitet efter behandlingen og stopper dermed yderligere progression i sygdommen. [17] EEG er en ikke-invasiv metode, da instrumentet ikke indtrænger i den organisme som skal undersøges. MEG er en opfangning af magnetiske felter forårsaget af den elektriske strøm fra ioner under synaptisk transmission.

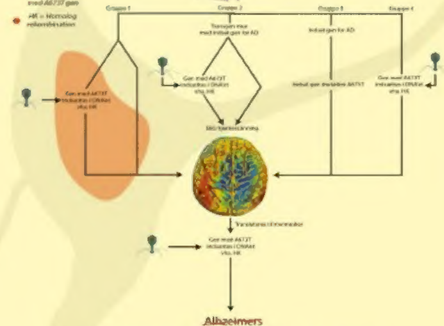
Metode	In vivo / in vitro	Throughput	QR
EEG	In vivo	Høj throughput	
Voltage clamp	In vitro metode	Lavt throughput, grundet undersøgelse af en neuron	
Patch clamp	Forekommer in vitro metode	Lavt throughput	
fMRI	In vivo	Lavt throughput	
PET	In vivo	Høj throughput	
MEG	In vivo	Høj throughput	

[2] [15] PET-scanninger anvender "tracer"-atomer, som oftest injiceres ind i organismen. Disse atomer kan bindes til andre molekyler, som allerede har en kendt bane i organismen. Det nye molekyle, som nu udsender ioniserende stråling kan efterfølgende spores ved brug af en detektor. [14] fMRI-scanning er en måling af hjernens aktivitet i forhold til blodgennemstrømningen. De aktiverede/stimulerede dele af hjernen har en svagt øget blodgennemstrømning, i forhold til dem der ikke stimuleres. [1] [13]

Referenceliste

[1] [illegible]
[2] [illegible]
[3] E. Callaway, »Rare mutation defends against Alzheimer's disease.« Nature, 2012.
[4] [illegible]
[5] [illegible]
[6] [illegible]
[7] »Amyloid precursor protein« [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Amyloid_precursor_protein.
[8] R. J. O'Brien og P. C. Wong, »Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease.« 2011.
[9] »Mechanisms of Neuronal Degeneration in Alzheimer's Disease.« 1999.
[10] [illegible]
[11] [illegible]
[12] [illegible]
[13] »Functional magnetic resonance imaging« [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Functional_magnetic_resonance_imaging.
[14] »Positron emission tomography« [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Positron_emission_tomography.
[15] »Magnetoencephalography« [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetoencephalography.
[16] [illegible]
[17] [illegible]
[18] [illegible]
[19] [illegible]

Forsøgsopstilling
figur 2

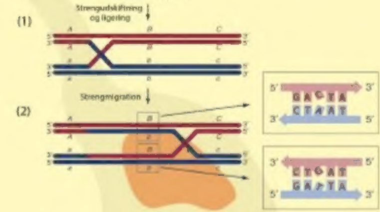


Undersøgelse af A673T's indflydelse på Alzheimers

Vi har opstillet et forsøg på mus for at kunne observere faktorer som spiller ind i Alzheimers, før forsøget foretages på mennesker. Forsøgets mål er at simulere den præventive genmutation A673T, og dermed monitorere dens påvirkning af den neuronale degeneration ved Alzheimers. Forsøget har fire grupperinger: gruppe 1 som består af raske vild-type mus, gruppe 2 der består af transgene mus, der har en gain-of-function mutation i et af presenilin generne. Dette vil føre til at β-secretase vil kløve APP, der endvidere fører til de toksiske plaque-strukturer. Den tredje forsøgsgruppe af mus er også transgen ved at have fået indsat genet med presenilin-mutation i den tidligere generations kønsceller, og senere fået indsat den gavnlige A673T-mutation ved genterapi, se figur 2. Den sidste forsøgsgruppe er transgene mus der kun har A673T mutationen. Endvidere deles forsøgsgruppe 1 og 2 op, hvor hver halvdel af hver gruppe får indsat A673T mutationen vha. genterapi. Genterapien foregår med virussen AAV9 som kan gennemtrænge blod-hjerne-barrieren, som i forvejen er svækket som følge af Alzheimers. Genterapien udføres, når der monitoreres nedsat hjerneaktivitet ved EEG-scanninger, da det indikerer en begyndende neuronal degeneration, hvilket kendetegner Alzheimers. Genet indsættes ved homolog rekombination, som er illustreret på figur 3 med den reelle basesekvens. [10] Musenes hjerneaktivitet vil nu blive monitoreret vha. EEG scanninger, som udføres med mikroelektroder ved forsøg med mus. [19] Forsøgets procedure ses på figur 2. Fordelen ved forsøget er, at det kan give præcis information omkring A673T's betydning for Alzheimers. Hovedinformationen fra forsøget er dermed også A673T's funktion i forbindelse med Alzheimers, hvilket kan lede til andre forsøg, som ikke har ligeså mange etiske ulemper.

Den foreslåede behandling er helbredende, da det modvirker dannelsen af de toksiske amyloide plaques ved Alzheimers. Dette bremser den neuronale degeneration, og kræver dermed ikke vedvarende behandling. Virkningen af behandlingen vil kunne monitoreres ved hjernescanninger for de forskellige forsøgsgrupper.

Homolog rekombination af genet for APP
Figur 3



BIRKERØD GYMNASIUM
HF, IB & KOSTSKOLE
Jonas O. Hvidemose, Murat Demirbas & Nicklas Wagner 2.t